

# Growing into deficit

Citation for published version (APA):

Vles, J. S. H. (2000). *Growing into deficit*. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/spe.20001208jv>

**Document status and date:**

Published: 08/12/2000

**DOI:**

[10.26481/spe.20001208jv](https://doi.org/10.26481/spe.20001208jv)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## GROWING INTO DEFICIT

© JSH Vles, Maastricht 2000

ISBN 90 9014394 7

Vormgeving en druk: Datawyse Maastricht bv

# GROWING INTO DEFICIT

Rede in verkorte vorm uitgesproken bij de  
aanvaarding van het ambt van hoogleraar Kinder-  
en Jeugdneurologie aan de Universiteit Maastricht  
op vrijdag 8 december 2000 door

JSH Vles

*Aan mijn vader*

*Mijnheer de rector,  
zeer geachte toehoorders,*

De normale ontwikkeling van het kind wordt gekenmerkt door het verwerven van vaardigheden zoals: sociale vaardigheden, taalvaardigheden en motorische vaardigheden. Dit is een continu proces. Aan deze ontwikkeling ligt een rijping van het zenuwstelsel ten grondslag. De rijping van het zenuwstelsel trekt zich in principe niets aan van de geboorte en in deze verschilt dit orgaan van andere orgaansystemen. Een kind ontwikkelt zijn normale sociale-, taal- en motorische vaardigheden door het spel. Onder normaal wordt verstaan: volgens de regel, gewoon, gezond. Spelen is de grootste tijdsbesteding van het kind. Het spelen gebeurt spontaan en het spelen zelf is de beloning. Spel is een spontane handeling, zonder direct doel, waarbij het kind gebruik maakt van soort specifieke motorische programma's. Er bestaan onder meer drie theorieën over de functie van het spelen:

- spelen helpt bij de ontwikkeling van flexibiliteit in het gedrag;
- spelen helpt in de ontwikkeling van cognitieve en bewegingsvaardigheden;
- spelen is belangrijk om sociaal leren te bevorderen.

Een kind met een aangeboren of een verworven hersenbeschadiging, zal afhankelijk van de plaats van schade en de uitgebreidheid van de schade, een afwijkende ontwikkeling doormaken. Enerzijds is de ontwikkeling van wat men noemt het aangeboren gedrag verstoord, anderzijds is het kind niet in staat normaal te spelen. Onder het aangeboren gedrag verstaat men het gedrag dat op een bepaalde leeftijd verschijnt, of er nu wel of niet omgevingsfactoren waren om het te leren. In de loop van de tijd worden de stoornissen, de tekorten duidelijker: het kind raakt achter ten opzichte van zijn leeftijdgenoten. Hij groeit zoals zijn soortge-

noten, maar zijn vaardigheden, met de nadruk op normaal, rijpen niet. Het kind groeit in zijn stoornis: Growing into Deficit.

### **Kinder- en jeugdneurologie: omschrijving van het vakgebied**

Kinder- en jeugdneurologie (verder genoemd kinderneurologie) houdt in: bestudering, diagnostiek, behandeling en begeleiding van kinderen met stoornissen van de functie van het zenuwstelsel, zowel centraal (hersenen en ruggenmerg) als perifeer (zenuwen), en van het bewegingsapparaat voor zover niet uitsluitend tot het skelet beperkt. Deze functiestoornissen kunnen het gevolg zijn van een abnormale aanleg, ziekte-processen, nieuwvormingen of ongevallen. Kinderneurologie is door zijn unieke substraat- de hersenen in ontwikkeling- de afgelopen decennia uitgegroeid tot een subspecialisme dat in alle universitaire centra en in enige grote ziekenhuizen wordt uitgeoefend. Waarom is het kindere brein zo uniek en niet te begrijpen als we uitgaan van onze kennis van het volwassen brein? Op de eerste plaats is er de diffuse representatie van functies in de hersenschors bij kinderen, dit in tegenstelling tot de focale representatie bij de volwassene. Bij het kind domineert excitatie, bij de volwassene inhibitie. Als laatste het proces van automatisering. Dit dient het kind zich eigen te maken De kinder- neurologie is een interdisciplinair specialisme, dat werkzaam is op de grens van de kindergeneeskunde en de neurologie. Vele gezondheidsaspecten van het kind hebben een neurologische component. Men denke aan: voorbereiding medisch-genetische adviezen; neonatologie, infectieziekten, stofwisselingsstoornissen, nieuwvormingen, psychomotore retardatie, gedrag- leer- en ontwikkelingsstoornissen. Het verwerven van kennis van de ontwikkeling van het zenuwstelsel, leeftijdsgebonden pathologie, en omgang met het kind en zijn ouders met kinderneurologische problematiek

dienen onderdeel te zijn van de opleiding tot neuroloog en kinderarts. In het AZM zijn twee kinderneurologen aangesteld. Optimale kinderneurologische zorg wordt nagestreefd door toepassing van een geïntegreerde interdisciplinaire aanpak.

De kinderneuroloog, aangesteld bij de vakgroep neurologie, is als vaste consultant verbonden aan de afdeling kindergeneeskunde/neonatologie. De speciële neurologische problematiek van de pasgeborene at-risk en de daarmee samenhangende bedreigde ontwikkeling heeft geleid tot een intensieve klinische- poliklinische-, landelijke en wetenschappelijke samenwerking. Rode draad in het wetenschappelijk onderzoek is de bestudering van de relatie rijping van het zenuwstelsel- en ontwikkeling van motoriek-cognitie.

## Ontwikkeling

Onder ontwikkeling zou men kunnen verstaan veranderingen in structuur en functie. Studie van de ontwikkeling is een complexe zaak. Zelfs de basistermen geven aanleiding tot verwarring. Termen als ontwikkeling, maturatie en groei worden vaak gebruikt als elkanders synoniem, maar zijn zeker niet identiek. De term ontwikkeling is gerelateerd aan een proces of processen, min of meer continu veranderend in het leven van een bepaald organisme. Niet iedere verandering echter die optreedt ten tijde van het leven van een bepaald individu kan beschouwd worden als ontwikkeling: veranderingen welke cyclisch of at random zijn horen daar niet bij. De volgorde van de veranderingen is karakteristiek voor de ontwikkeling. De veranderingen zijn in het merendeel progressief en irreversibel, onafhankelijk of deze nu moleculair, fysiologisch of gedragsmatig zijn. Veranderingen zijn leeftijdsgebonden. Ze bestaan uit een transformatie in de structuur en functie van een organisme en de bijbehorende systemen volgens een bepaalde



volgorde of tijdtabel, hetgeen het ons mogelijk maakt de diverse ontwikkelingsstadia te onderscheiden. Ontwikkeling bestaat uit kwantitatieve veranderingen in het aantal van elementen, waaruit een organisme is samengesteld, maar bovendien bestaat het uit kwalitatieve veranderingen wanneer nieuwe structuren en functies zich ontwikkelen. De nieuwe elementen kunnen een transformatie zijn van reeds bestaande elementen of kunnen een gevolg zijn van een combinatie van reeds bestaande, maar nog niet aan elkaar gerelateerde elementen. Elementen die dus hun eigen identiteit houden.

Ontwikkeling is dan het proces waarbij eenvoudige systemen veranderen in een systeem gekenmerkt door complexiteit. Darwin formuleerde het als volgt: de embryo in zijn ontwikkeling laat een hogere graad van organisatie zien. Groei en maturatie maken beide deel uit van ontwikkeling. Groei wordt gedefinieerd als een toename in grootte. Maturatie slaat op het proces wat leidt tot een bepaalde vorm van rijpheid. In relatie tot ontwikkeling heeft maturatie dan een bepaalde betekenis indien het gerelateerd is aan een bepaalde functie.

## Wat bepaalt de ontwikkeling?

De vragen omtrent ontwikkeling, “waardoor wordt ontwikkeling bepaald” en “hoe is het verloop”, zijn vragen die reeds door de Grieken werden gesteld. Tot op heden zijn een merendeel van deze vragen nog onbeantwoord gebleven. Er was de theorie van de preformatie: dat wil zeggen dat ontwikkeling alleen een groei is van pre-existente structuren. In de 19e eeuw werd deze theorie volledig overboord gegooid, echter nu weten we dat geslachtscellen geen homonculus, maar DNA bevatten, gecodeerde instructie voor ontwikkeling. Een andere leer gaat er vanuit dat er wel in

oorsprong een bepaalde aanleg is, maar dat de ontwikkeling vooral bepaald wordt door omgevingsfactoren. Paul Weiss definieerde maturatie als een proces van een progressieve organisatie van functies en de hierbij passende structuur, welke een bepaalde richting en volgorde kent, plaats vindt gedurende het leven en nooit onafhankelijk is van ervaring. Dit is de visie van de interactionist: fysiologische processen bereiden het organisme voor om adequaat te reageren op bepaalde omgevingsfactoren. Deze omgevingsfactoren geven een bepaalde ervaring, die leidt tot een psychologische en fysiologische ontwikkeling. Godlieb formuleerde 3 aspecten in de relatie ervaring en ontwikkeling: ervaring kan bepaalde gedragtoestanden onderhouden of bewaren; ervaring kan een fasciliterende invloed hebben op ontwikkeling; ervaring kan aanleiding geven tot een ander, nieuw soort gedrag. Bishop gebruikt hiervoor drie termen: additie, subtractie en reorganisatie. Additie is de proliferatie van neuronen, ontwikkeling van synapsen en myelinisatie. Subtractie is een natuurlijke celdood (apoptosis) welke prenataal wordt ingezet en postnataal wordt gecontinueerd. Reorganisatie is de transformatie in de relatie structuur en functie.

## Het aangeven van de normale variatie in de maturatie

De kalenderleeftijd is volgens Tanner een artificiële maat voor ontwikkeling en hij stelde voor dat andere, meer fysiologische parameters, zouden moeten worden gebruikt. Als men er vanuit gaat dat hersenrijping een bijdrage levert aan de ontwikkeling van bepaalde functies, dan is het aannemelijk dat variaties in deze rijping, door schade of aanlegstoornis, het normale verloop van gedrag en de hiermede samenhangende variaties bepalen. Dus kennis van het brein, maar vooral kennis van de ontwikkeling en de variatie hierin is van groot belang.

Er zijn meerdere methoden van neurologisch onderzoek. Basis van de meeste onderzoeksschemata is het schema van Gesell die veronderstelde dat gedrag een uitdrukking is van de activiteit van het zenuwstelsel. Het probleem is echter dat vele van deze onderzoeken hinken op twee gedachten. Enerzijds het diagnosticeren van neurologische schade, anderzijds het opsporen van een vertraging in de ontwikkeling.

In het algemeen kan men stellen dat het neurologisch onderzoek tot doel heeft een verband te leggen tussen de bevindingen en de neurale mechanismen die aan de bevindingen ten grondslag liggen; een ontwikkelingstest heeft tot doel het bepalen van het leeftijdsniveau van de functionele vaardigheden, wat vervolgens wordt uitgedrukt in een ontwikkelingsquotiënt. Het neurologisch onderzoek evalueert de kwaliteit van een respons; een ontwikkelingstest meet de kwantiteit van de prestatie op een bepaalde leeftijd

## Structuur en functie van het zenuwstelsel

Bij kinderen met een ontwikkelingsstoornis wordt bij aanvullend radiologisch onderzoek van de hersenen meestal geen structurele afwijking gevonden, bij individuen met een structurele hersenafwijking ziet men meestal een lokalisatie gebonden functiestoornis. Soms is dit niet het geval zoals beschreven in het artikel: "Correlation between CT features and clinical (particular cognitive) findings in children with congenital hemiplegia is inconsistent" (Chugani '96). De hersenen lijken in staat een bepaald structureel verlies te compenseren met behoud van functie. Voor dit fenomeen zijn verschillende theorieën geformuleerd:

- restoration of function by de-inhibition (Luria '63).
- restoration of function by reorganization of functional systems.

Lashley ('44) gebruikte in relatie tot bovenstaande als eerste het begrip "plasticiteit". Hiermee wordt bedoeld: het vermogen van de hersenen, haar structuur en/of functie aan te passen in reactie op schade c.q. leren. "Plasticiteit" is in: van 1966 tot 1974 zijn er over dit onderwerp een 7-tal artikelen verschenen. Van 1995 tot 1997 meer dan 1100 (Lebeer '98). Meerdere variabelen (synaptogenese, synthese van neuroproteïnen, reorganisatie van verbindingen etc) worden in relatie tot plasticiteit genoemd. De precieze rol van deze variabelen en hun onderlinge interactie is nog onduidelijk en het is nog niet mogelijk de mate van plasticiteit en het beloop van plasticiteit in de tijd te voorspellen. Of plasticiteit altijd optreedt weet men niet. Of specifieke hersendelen een essentiële functie hebben met betrekking tot plasticiteit is nog onderwerp van studie. Neurobiologische processen die mogelijk van belang zijn met betrekking tot plasticiteit zijn:

- tijdstip van ontstaan van schade gerelateerd aan de maturatie van hersenweefsel;
- de snelheid van ontstaan van de schade en
- de grootte en plaats van het letsel.

Hoe jonger (=onrijper) het hersenweefsel, des te groter is de mate van plasticiteit (Kennard effect). Schade op een bepaald tijdstip heeft niet voor alle hersenstructuren dezelfde consequenties (maturatie in de diverse structuren verloopt niet synchroon). Kleine neocorticale letsels kunnen worden gecompenseerd/beïnvloed door homolaterale hersendelen; grotere letsels beïnvloeden compensatoire veranderingen in de contralaterale hersenhelft (intra-versus interhemispherale reorganisatie). Vroege schade van de rechter hersenhelft heeft een nadeliger effect op de cognitieve outcome dan schade van de linker hersenhelft (crowding). Bovenstaande bevindingen zijn belangrijke observaties. Enerzijds heeft het directe consequenties voor de kliniek (counseling/outcome)

anderzijds zal men door nader onderzoek wellicht in staat zijn plasticiteit te beïnvloeden.

## De controle van motoriek

Het normaal kunnen handhaven van een bepaalde houding is de garantie voor het normaal kunnen bewegen. De zogenaamde standreacties zorgen ervoor dat het hoofd geheven kan worden en het lichaam zich kan oprichten. Hierdoor neemt het kind zijn omgeving waar en kan het nieuwe indrukken integreren in zijn ontwikkeling. Het rechtop kunnen lopen is uiteindelijk een proces waar niet meer bij wordt nagedacht en dat de handen vrijmaakt als werktuigen.

Dit automatisch plaatsvindende gebeuren wordt door de volgende factoren mogelijk gemaakt: de normale houdingstonus; afstemming van buigers en strekkers en een goede coördinatie.

De houding en het bewegen wordt bestuurd door een hiërarchisch opgebouwd controle systeem waaraan drie niveau's te onderscheiden zijn: het hoogste, middelste en laagste niveau.

Het hoogste niveau is wat men noemt de associatieve hersenschors, het limbische systeem en de basale hersenkernen. De hersenschors is een systeem dat zeer zorgvuldig de binnenkomende informatie verwerkt en de beweging aan de hand van deze informatie voorbereidt. Deze structuur bepaalt eigenlijk de strategie van de beweging. Het limbische systeem bepaalt wat relevant is in relatie tot de binnengekomen informatie afgestemd aan de eisen die op dat moment aan het lichaam worden gesteld. Hierdoor wordt het mogelijk dat de strategie wordt omgezet in een doelgericht handelen. De hersenkernen coördineren het bovenstaande. Aan de hand van een voorbeeld wil ik graag het bovenstaande toelichten. Stel dat U met mij het glas wilt heffen. Op dit denk-

beeldige moment kunt U zich reeds een voorstelling maken van een wijnglas dat voor U op tafel staat. U kunt zich op het drinken verheugen, waarbij deze anticipatie al kan leiden tot een verhoging van de hartslag en speekselvorming. In het bovenste deel van de hersenen ligt ook al een optimaal plan klaar hoe U het doel, te weten het pakken, leegdrinken en terugplaatsen van het glas, kunt realiseren met een optimale snelheid en precisie.

Het middelste niveau, bestaande uit de motorische- en sensorische hersenschors, de kleine hersenen, een deel van de hersenkernen en de hersenstam, zorgt ervoor dat er een programma wordt gemaakt dat bepalend is voor het evenwicht van het individu, de richting, snelheid en kracht van een bepaalde beweging.

Het laagste niveau, het ruggenmerg verwerkt de verkregen informatie van het middelste niveau en geeft de informatie door naar het eindorgaan de spieren.

Voorts zijn de kleine hersenen van belang voor de timing van een beweging.

De mens is niet alleen in staat een beweging uit te voeren. Hij is ook in staat een voorstelling te maken van hoe een beweging zou moeten verlopen op grond van herinnering en te anticiperen op een bepaalde beweging met een vooropgesteld doel tot gevolg. Deze drie aspecten, voorstelling maken, anticipatie en uitvoering van een beweging zijn bepalend voor de kwantiteit en kwaliteit van de motoriek. Een kind met een hersenbeschadiging, waarbij genoemde structuren zijn beschadigd, kan niet normaal bewegen, kan zich ook geen voorstelling maken van een normale beweging en heeft geen idee van de relevantie van een normale beweging. Het is dus ernstig bedreigd in zijn ontwikkeling.

De "ontwikkeling" van sommige motorische vaardigheden zoals lopen zijn grotendeels aangeboren. Andere vaardigheden zoals tennis vergen expliciete training. De kwaliteit van lopen wordt bijvoorbeeld niet merkbaar beïnvloed door het feit of het

kind in de eerste twee levensjaren veel gekropen heeft of niet. In de westerse wereld worden peuters gestimuleerd zo snel mogelijk te gaan kruipen en lopen, terwijl in Afrika het kind lange tijd op de rug wordt gedragen en geïmmobiliseerd wordt. Toch weten we allemaal dat de beste marathonlopers uit Afrika lijken te komen en lijkt het dus niet nodig om te kruipen om beter in het leven vooruit te komen.

Verdere optimalisatie van het lopen of andere complexe vaardigheden zoals tennis, voetbal of karate vergen voortdurende oefening, waarbij veel motorische processen omwille van snelheid feed forward zijn, maar omwille van accuratesse via feed-back mechanismen geoptimaliseerd blijven.

## De ontwikkeling van de taal

De ontwikkeling van taal vertoont belangrijke overeenkomsten met de ontwikkeling van motoriek indien we uitgaan van het model genetische aanleg, omgevingsfactoren en de interactie hier tussen. Taalontwikkeling begint met veel en gevarieerd brabbelen voor de leeftijd van een jaar. Op dit moment is het brein in staat klanken waar te nemen maar het kind is nog niet in staat te differentiëren welke klanken van belang zijn voor de taalontwikkeling. Rond de leeftijd van negen maanden blijkt een kind een onderscheid te kunnen maken tussen klanken die wel en die niet passen bij zijn/haar moedertaal. Klanken krijgen een betekenis, eerst nog nadrukkelijk gekoppeld aan de omgeving: happen voor eten. Vanaf het begin van het eerste levensjaar leren kinderen hele woorden vooral door imitatie en niet door fonetische analyse die later een rol gaat spelen. Ze hebben eerder moeite met fonetisch identieke woorden. In de volgende fase komt er een spurt in het vocabulaire, niet doordat het kind meer woorden leert via imitatie

(groei) maar doordat het kind in staat is taal op te delen in klankbrokken en zelf in staat is te combineren. Deze fase in de ontwikkeling is de fase van de reorganisatie. Je leert makkelijker nieuwe woorden wanneer je die kunt inpassen in bestaande kennis. Als voorbeeld: voor ons, Nederlanders, is het welhaast onmogelijk uit het hoofd een chinees taalsymbool na te tekenen. De reden hiervoor is dat we geen betekenis kunnen verlenen aan delen van deze figuur en niet omdat wij een slechter geheugen hebben dan de chinezen. De ontwikkeling van syntaxis (zinsbouw) verloopt analoog: van imitatie naar reorganisatie.

Recent onderzoek heeft aangetoond dat de gevolgen van een aanlegstoornis van de hersenen anders zijn dan die van een verworven hersenletsel. Bij een aanlegstoornis is de mogelijkheid van reorganisatie, als principe van ontwikkeling, beperkt. Bij een verworven letsel, b.v. verlies van hersencellen in het taalcentrum door welke oorzaak dan ook, kan er wel reorganisatie plaatsvinden, hetgeen horizontale plasticiteit genoemd zou kunnen worden: de rechter hersenhelft neemt de functie van de linker hersenhelft over.

## Neonatale Neurologie

Tegenwoordig wordt het centrale zenuwstelsel (CZS) van de foetus en pasgeborene steeds meer gezien als een primair actief orgaansysteem. Het CZS van de foetus en pasgeborene heeft namelijk behoudens de belangrijke functie te reageren op stimulatie nog een andere zeer belangrijke functie: "het genereren van (spontane) bewegingen. De spontane motoriek is een uiting van de interactie van deze twee functies en kan door structurele schade worden beïnvloed met als gevolg: pathologische bewegingspa-



tronen, een veranderde hoeveelheid bewegingen; andere- en veranderde kwaliteit van bewegingspatronen.

Dankzij een verbeterde zorg voor de pasgeborene, een gevolg van een niet aflatende inzet van obstetrici, neonatologen en verpleegkundigen, toename in inzicht van allerlei fysiologische processen, verbeterde beademingstechnieken, introductie van sondevoeding, meer diagnostische mogelijkheden waardoor eerder en meer gerichte therapie en betere care in het algemeen (=minimal handling), is de overlevingskans van de pasgeborene at-risk, sterk gestegen en de kans op morbiditeit sterk gedaald. Ondanks deze vooruitgang blijft de kans op een neurologische handicap bestaan indien er sprake is van een moeizame partus in het algemeen of indien het kind te vroeg wordt geboren. Het is reeds lang bekend dat te weinig zuurstof (hypoxie), onvoldoende circulatie (ischemie) of een combinatie hiervan (asphyxie), ongeacht het tijdstip van optreden, hersenschade kan veroorzaken. Type schade (bloeding/infarct) en de plaats waar de hersenschade optreedt, wordt bepaald door het tijdstip (=zwangerschapsduur) waarop het incident plaatsvindt en lijkt dus afhankelijk te zijn van de rijpheid, graad van maturatie, van het brein.

## Intracraniële bloedingen

De germinale matrix (kiemlaag) is een structuur die ventrolateraal van de laterale ventrikel is gelokaliseerd. Na een periode van neuroblast- en glioblast proliferatie (rond de 32ste week post-conceptional age) houdt de functie van de kiemlaag op en gaat de germinale matrix in involutie. De opbouw van het vaatbed, de bouw van de vaatstructuren, de aanwezigheid van fibrinolytische stoffen en het veranderde metabolisme, samenhangend met de “veranderde” functie, predisponeren deze structuur voor het

optreden van bloedingen. De incidentie is enerzijds gerelateerd aan de mate van prematuriteit (<32 wk zwangerschapsleeftijd: >50%), anderzijds aan de optredende complicaties die samenhangen met het te vroeg geboren worden. De germinale matrix bloeding kan gelokaliseerd blijven of doorbreken naar de ventrikel. Andere mogelijke gevolgen kunnen zijn: verlies van glia-voorlopercellen, liquorcirculatiestoornissen en parenchymateuze periventriculaire infarcering. Het klinisch beeld in de neonatale periode kan zeer wisselend zijn: ernstig tot asymptomatisch. De neurologische prognose wordt vooral bepaald door de genese c.q. co-morbiditeit en de hiermee samenhangende complicaties. Het mogelijke motorische klinische beeld op latere leeftijd is de spastische diplegie.

### Hypoxisch- en ischemische hersenletsel (HI)

HI is een ernstig en relatief frequent voorkomende aandoening in de neonatale periode. De mogelijke klinische consequenties op langere termijn zijn: spasticiteit, mentale retardatie en epilepsie. In volgorde van ernst kan er sprake zijn van hypoxie (te weinig zuurstof, compensatie middels toename van cerebrale bloedflow en aanbod van glucose), ischaemie (te weinig bloed, geen compensatie mogelijkheid) of asphyxie (hypoxie/ischaemie met daarenboven stapeling van CO<sub>2</sub>). Niet alleen de ernst van hypoxie respectievelijk ischaemie, maar m.n. ook de biologische leeftijd van de hersenen is bepalend voor de gevolgen van HI. De lokalisatie en ernst van schade is afhankelijk van: relatieve gevoeligheid van cellen voor HI, ontwikkelingsstadium van het brein, regionale vaatvoorziening, regionale metabole factoren, regionale verschillen in voorkomen van bepaalde receptoren en de ontwikkeling van de cerebrale autoregulatie. Bij de pre-term geboren neonaat kunnen er na een periode van HI periventriculaire leucomalacie haar-

den ontstaan, die voornamelijk gelegen zijn ter hoogte van het trigonum van de laterale ventrikel. In de neonatale periode hoeft er geen klinisch correlaat te bestaan. Outcome op langere termijn is afhankelijk van de relatie van het letsel tot de tractus corticospinalis (= Upper Motor Neuron: kliniek: tonusregulatiestoornis, spastische diplegie) en andere periventriculair gelokaliseerde structuren (visuele handicap). Parasagittale cerebrale schade is het letsel dat vooral optreedt bij de a-term pasgeborene en is meestal het gevolg van peripartale asphyxie. De gebieden van schade zijn gelokaliseerd in de eindzones van de grote cerebrale arteriën en er is sprake van een perfusie stoornis. Op langere termijn zijn er mogelijke gevolgen op motorisch (spastische quadriparese) en cognitief (taal) gebied.

Het is een voorrecht lid te mogen zijn van het medisch team dat zich inzet voor de pasgeborene at risk en mee te mogen werken aan het optimaliseren van medische zorg en te participeren in wetenschappelijk onderzoek. Inzicht in de normale en afwijkende neurologische ontwikkeling van het kind, verkregen door directe observatie van spontaan gedrag van deze doelgroep en follow-up is de basale drijfveer geweest om te zoeken naar bewakingsmodules voor het brein (de cerebrale functie monitor), bepalen van de waarde van een bepaald neurologisch onderzoek op deze leeftijd (observatie van spontaan gedrag), behandelingsmethoden om de kwaliteit van leven van deze kinderen te optimaliseren (consensus besprekingen, behandeling van liquorcirculatiestoornissen met behulp van het Ommaya reservoir) en de behandeling van spasticiteit (middels botuline-toxine A, dorsale rhizotomie, intrathecale Baclofen toediening). Voorts proberen we kinderen at risk voor ontwikkelingsstoornissen eerder op te sporen door de ontwikkeling van speciële vragenlijsten (voor b.v. ontwikkelingsdysfasie) en scores voor de ontwikkeling van motoriek (De Maastrichtse

Motor Score). Het is opvallend hoe het kind met een hersenbeschadiging, groeit in zijn stoornis en hoe deze stoornis het leven van het kind en dat van de directe omgeving in zowel positieve als negatieve zin kan beïnvloeden. Aan de pathofysiologie van de klinische kenmerken van het Upper Motor Neuron (UMN) syndroom wordt in de literatuur veel aandacht besteed. In tegenstelling tot de uitgebreide literatuur die er over de motorische problemen bij UMN syndroom bestaat, wordt er over de geassocieerde handicaps weinig geschreven.

De levensverwachting van de kinderen met een UMN syndroom maar zeker ook de kwaliteit van leven, is mede afhankelijk van geassocieerde handicaps. Vrijwel alle kinderen met een UMN syndroom hebben tenminste een extra handicap: meestal betreft dit cognitieve beperkingen, communicatiestoornissen, insulteren, voedingsproblemen, kwijlen, continentie problemen eventueel resulterend in nierinsufficiëntie, gedrag- en emotionele stoornissen. In het algemeen kan men aannemen dat, naar mate er meer ledematen zijn aangedaan, er een grotere kans op geassocieerde handicaps en cognitieve beperkingen bestaat.

Als gevolg van het incontinent zijn voor vocht (kwijlen, urine) ontstaat een scala aan problemen: sociale afkeuring, continu natte en stinkende kleding, maceratie van de huid en een gestoorde vochthuishouding. 70% van de kinderen met een UMN syndroom ondervindt op latere leeftijd klachten op vernoemde gebieden. Reid (1993) stelt echter: "It should not be assumed that disturbed bladder control is a feature of their condition that has to be accepted". Vroegtijdige herkenning mogelijk in combinatie met vroegbehandeling zou van invloed kunnen zijn op de incidentie en ernst van deze geassocieerde somatische problematiek en dus mogelijk op de kwaliteit van leven.

## Onderzoek

Het onderzoek van het interdisciplinair specialisme kinderneurologie vindt plaats binnen de facultaire thematiek (Instituut Grow en het Instituut Hersenen en Gedrag) in samenwerking met de volgende vakgroepen: neonatologie/kindergeneeskunde, psychiatrie en neuropsychologie, vestibulogie, neurochirurgie, orthopedie, humane biologie, anaesthesiologie, oogheelkunde en radiologie. Voorts wordt samengewerkt met Kinderrevalidatiecentrum Franciscusoord en de GGD. Rode draad is de bestudering van de relatie zenuwstelsel-motoriek-cognitie in het perspectief van maturatie.

### Het Neurologisch onderzoek van de pasgeborene

Het neurologisch onderzoek van de pasgeborene is moeilijk: niet zozeer door de benodigde handvaardigheid, die slechts gering is, als wel doordat men meestal langs indirecte weg tot diagnostische conclusies moet komen. Enige algemene opmerkingen met betrekking tot het neurologisch onderzoek:

- het neurologisch onderzoek van de pasgeborene verschilt in vele opzichten van dat van kinderen en volwassenen. Immers een belangrijk deel van het onderzoek bestaat uit observatie;
- het motorisch repertoire van het kind is direct gerelateerd aan zijn ontwikkeling; pathologische verschijnselen kunnen alleen maar geïnterpreteerd worden tegen de achtergrond van het ontwikkelingsniveau. Men dient dus de normale ontwikkeling te kennen. Het neurologisch onderzoek van de pasgeborene omvat: de heteroanamnese, inspectie in het algemeen, observatie van spontane motoriek/houding, beoordelen van tonus en reflexen, aanvullend onderzoek. Een normaal neonataal neuro-

logisch onderzoek voorspelt een goede neurologische outcome, een afwijkend onderzoek betekent echter niet per definitie een ongunstige prognose. Observatie van spontane motoriek en houding van de pasgeborene in relatie tot outcome is onderwerp van studie binnen onze onderzoeksgroep.

## Observatie van spontane motoriek

De vraag die altijd gesteld wordt door ouders van een kind dat werd geboren na een gecompliceerde bevalling is hoe groot de kans op een blijvend letsel is en indien er kans is op blijvend letsel wat de ernst hiervan dan zal zijn. Het meest toegepaste onderzoek is vooral gebaseerd op stimulus-respons testen, uitgaande van de oude theorie dat de pasgeborene voornamelijk functioneert op basis van reflexen en reacties op stimuli. Tegenwoordig wordt het zenuwstelsel van de foetus en de pasgeborene steeds meer gezien als een primair actief orgaansysteem. De spontane motoriek is een uiting van deze functie en de kwaliteit van de spontane motoriek kan aan de hand van de complexiteit, variabiliteit, snelheid van grote lichaamsbewegingen worden beoordeeld. Hadders-Algra heeft aangetoond dat beoordeling van de kwalitatieve motoriek een goede voorspellende waarde heeft. Bestudering van de spontane motoriek en houding van de pasgeborene at risk (dysmaturiteit, prematuriteit en asphyxie) in relatie tot outcome zijn onderwerp van onderzoek, om in de neonatale periode meer geïnformeerd te raken over het functioneren van het CZS en de ouders beter over de consequenties voor de toekomst te informeren.

## Aandachtsstoornissen en hyperactief gedrag

Het symptomencomplex ADHD bestaat uit twee domeinen, te weten aandacht en motoriek. De hoofdsymptomen zijn aandachtsstoornissen, hyperactiviteit en impulsiviteit. ADHD is een ontwikkelingsstoornis en kent in neurologische zin twee aspecten: een stagnatie in de ontwikkeling van neuronale netwerken en een zogenaamde misrooting van neuronale circuits. Het beeld kan beschouwd worden als een stoornis in de ontwikkeling en een fixatie van neurologische strategieën. Als gevolg van deze ontwikkelingsstoornis ontstaat permanent afwijkend gedrag, waarbij het ontbreken van de controle over de inhibitie centraal staat. Wanneer we ADHD beschouwen als een afwijking in de werking van het zenuwstelsel, dan is het niet moeilijk in te zien dat er een rol is weggelegd voor de neuroloog. De literatuur meldt dat bij kinderen met aandachtsstoornissen vaak ook sprake is van een gestoorde motoriek. Hiermee wordt een centrale stoornis in de kwaliteit van bewegen bedoeld en niet een stoornis op neuromusculair gebied. Bij de programmering van motoriek is herkenning van de Ausgangssituatie en de gewenste eindtoestand noodzakelijk. Dit veronderstelt een intact systeem van aandacht, een conceptueel programma, uitvoering van een motorisch plan met daarbij behorende feedback van motorisch handelen. Motorische beperkingen (= niet normale motoriek, te weinig of te veel bewegen) hebben invloed op het leerproces. Tijdens een latere, meer cognitieve stijl van leren is motorisch gedrag meer doelgericht. Motoriek en aandacht staan niet los van elkaar. Gecoördineerd en doelgericht bewegen ontstaat in de tijd. Een doelgerichte en doelbewuste handeling, zoals het heffen van een glas, is opgebouwd uit diverse deelbewegingen, die eenmaal goed geprogrammeerd en op elkaar afgestemd, de complexe handeling en het eindresultaat mogelijk maken. Dit is een leerproces. Motivatie, alertheid, concentratie,

aandacht en programmering van gedrag, maar vooral ook inhibitie van interfererend gedrag zijn essentieel. Een gestoorde (niet-selectieve) aandacht kan dit rijpingsproces beïnvloeden met als gevolg een andere afwijkende niet bij de leeftijd passende motoriek. We spreken dan vaak van een onrijpe motoriek. Onderwerp van studie: Rond de leeftijd van 5 jaar worden bij verschillende groepen van kinderen de kwalitatieve en kwantitatieve aspecten van de spontane motoriek door middel van observatie bestudeerd. Hiervoor is een motorische score ontwikkeld. Waarom op de leeftijd van 5 jaar? Omdat kwalitatieve gegevens over motorisch functioneren voor deze leeftijdsgroep niet bestaan, men echter wel op deze leeftijd vaak spreekt over onrijpe motoriek met voor het kind consequenties voor de verdere schoolcarrière. Dit onderzoek is onderdeel van een multidisciplinair vakgroep overschrijdend transmuraal onderzoek: Studie naar aandachtsstoornissen in Maastricht (SAM): longitudinaal cohort onderzoek naar de determinanten en het ontwikkelingsprofiel van aandachtstekortstoornissen bij 5-6 jarigen in het primair onderwijs.

## **De cerebrale functie monitor**

De reactie van hersenweefsel op schade of medicatie uit zich in een veranderde neuronale activiteit. Deze veranderingen kunnen in uren of dagen ontstaan. Het electro-encephalogram (EEG) kan worden gezien als een summatie van potentialen van neuronale activiteit binnen specifieke structuren. Continue EEG-registratie is een mogelijkheid om het tijdsverloop van neuronale activiteit na een bepaald incident te registreren. Insulten (c.q. epilepsie) vormen in de neonatale periode een groot probleem, omdat de klinische diagnose niet altijd eenvoudig is. Ze zijn niet altijd als zodanig herkenbaar, bovendien wordt er vaak, op basis van andere patho-



logie b.v. beademing, medicatie gegeven met als doel spierverslapping. Hierdoor mis je de mogelijkheid van klinische observatie. Daar men echter veronderstelt dat er een relatie bestaat tussen neonatale convulsies en ernst van de asphyxie enerzijds en frequentie en duur van de neonatale convulsies en outcome anderzijds, is informatie over cerebrale activiteit in de direct postpartale fase, van essentieel belang. Op de Neonatal Intensive Care Unit (NICU) is het gebruikelijk respiratie, hartfrequentie, bloeddrukken, saturatie etc te monitoren. Cerebrale activiteit echter niet. Dit werd mogelijk mede bepaald door de haken en ogen die er zitten aan het registreren van een conventioneel EEG: veel werk, veel papier, veel expertise, veel elektroden op een klein hoofd etc.. In samenwerking met de afdeling neurofysiologie/neonatologie werd de cerebrale functie monitor ontwikkeld (CFM). De CFM is een bewakingsmonitor die de elektrische activiteit van de hersenen registreert over een periode van uren of zelfs dagen, zonder toezicht van gespecialiseerd personeel. De signaalbewerking in de CFM bestaat hoofdzakelijk uit het versterken van een enkelkanaals EEG gevolgd door een asymmetrische bandfilter met daarna amplitudocompressie, gelijkrichting en "smoothing" van het signaal. Vervolgens wordt het signaal gecomprimeerd. Het gecomprimeerde CFM-signaal geeft een globaal overzicht van het verloop van het EEG-signaal. Hierbij worden de maximale en minimale waarden van de amplitude, waargenomen tijdens een bepaald tijdsinterval, in beeld gebracht. Het CFM-signaal krijgt, doordat het gecomprimeerd wordt, een bepaald patroon. In een dierexperimenteel onderzoek zijn eerst data verzameld over de invloeden van flow, volume, bloedgasparameters etc op de CFM signalen. De vraagstelling was: welk veranderingen (grenzen) in bovengenoemde parameters zijn van invloed op de CFM parameters: met andere woorden, wat is toelaatbaar en wat niet. Recent is de CFM op de NICU geïntroduceerd als bewakingsunit.

## Spasticiteit

Er bestaat nog steeds een grote groep patiënten met een snelheidsafhankelijke tonusregulatie stoornis (spasticiteit) die niet reageert of onvoldoende reageert op de toegepaste en alom aanvaarde behandelings-methoden (fysiotherapie, ergotherapie, revalidatie, orthesen, orthopedie en medicatie). Reden waarom er nog steeds onderzoek nodig is naar nieuwe behandelmethoden voor spasticiteit. Drie nieuwe behandelmethoden voor spasticiteit bij kinderen met cerebraal palsy zijn onderwerp van onderzoek: intramusculaire Botuline toxine A injecties (BTX), percutane radiofrequente laesies van het dorsale ganglion (RF-DRG) en intrathecale Baclofen toediening. Voorafgaand aan een juiste indicatie voor een bepaalde vorm van behandeling is optimale inventarisatie van het probleem en juiste klinische diagnose onontbeerlijk (volgens het kwaliteitsmodel). Een multidisciplinaire werkgroep werd gestart en patiënten worden onderzocht m.b.v. gevalideerde en betrouwbare meetinstrumenten. Een behandelingsplan wordt opgesteld, het gewenste doel wordt geformuleerd en therapie wordt na een vastgestelde periode geëvalueerd (=effectstudie). Een en ander wordt protocollair vastgelegd en werkwijze van de werkgroep wordt tussentijds geëvalueerd en zo nodig bijgesteld. Met de recente toezegging dat er mag worden gestart met de inrichting van een bewegingslaboratorium, is het voorlopig gestelde doel bereikt: expertise centrum voor patiënten met een bewegingsstoornis vooralsnog beperkt tot het probleem van de tonusregulatiestoornis.

## Behandeling van Spasticiteit

### *Botuline Toxine A*

Botuline toxine A is een neurotoxine dat geproduceerd wordt door de bacterie *Clostridium Botulinum*. Het toxine (een eiwit) wordt middels een intramusculaire injectie toegediend in de spierbuik van de aangedane spieren. Na injectie wordt het toxine selectief opgenomen door de cholinergische zenuwuiteinden (waarschijnlijk door middel van endocytose), waar het het vrijkomen van acetylcholine uit de vesicels tegengaat, en zo het acetylcholine vasthoudt in de zenuwuiteinden, waardoor het niet in de synapspleet terecht kan komen. Hierdoor ontstaat een blokkade van de neuromusculaire prikkeloverdracht, resulterend in een functionele denervatie. Het klinisch effect is een plaatselijke dosisafhankelijke spierzwakte. Het eerste klinisch effect van een injectie met BTX treedt meestal op binnen 72 uur. Na ongeveer 3 maanden ontstaan door sprouting nieuwe zenuwuiteinden en treedt reïnnervatie op, waardoor de opgetreden spierzwakte na verloop van tijd afneemt. Het effect op spasme is onderzocht, wat het effect is op functie/vaardigheden is nagenoeg onbekend. Twee studies vinden plaats die respectievelijk het effect van BTX op de armfunctie en de beenfunctie onderzoeken afgezet tegen een van de bestaande andere vormen van therapie.

### Radiofrequente Selectieve Dorsale Rhizotomie

Operatieve dorsale rhizotomie (chirurgische neurotomie van de achterwortel) werd voor het eerst in 1913 door Foerster beschreven. Ratio achter deze ingreep is het onderbreken van de input (sensorisch) waardoor de output (spasme) wordt gereduceerd. Dit is een kostbare, tijdrovende operatie, niet zonder complicaties.

Een variant van de operatieve selectieve dorsale rhizotomie is de percutane radiofrequente laesie van het dorsale ganglion, een methode, ontwikkeld in het azM, traditioneel gebruikt voor pijnbestrijding. Het is een relatief simpele ingreep, geen wond, geen complicaties en korte opname duur. Twee projecten m.b.t. bovenstaande zijn door alle commissies goedgekeurd en pilotstudies worden uitgevoerd.

### Intrathecale baclofen toediening

Een andere behandelingsmethode is: Intrathecale Baclofentoediening (ITB). Baclofen is een synthetische afgeleide van de neurotransmitter gamma-aminoboterzuur (GABA) en grijpt op spinaal niveau direct agonistisch (dus versterken) aan op de GABA-b receptoren. Het gevolg hiervan is een sterkere inhibitie (remming) van de alpha motor neuronen, waardoor de gevoeligheid van deze motor neuronen voor de activerende prikkels (die een spiercontractie tot gevolg hebben ) vermindert, met als resultaat spierverslapping. De toepassing van Baclofen tabletten bij de behandeling van spasticiteit vormde een grote doorbraak in de medicamenteuze therapie van spasticiteit. De vreugde was echter van korte duur omdat Baclofen oraal toegediend, de bloedhersenbarrière slecht passeert en daardoor is een hoge dosering vereist. Het gevolg hiervan is dat het middel dus vaak toch onvoldoende werkzaam blijkt en/of te veel (systemische) bijwerkingen geeft door de benodigde hoge tot zeer hoge doseringen. Een logische oplossing voor dit probleem is het middel lokaal toe te dienen. Door Baclofen intrathecaal toe te dienen worden de hinderlijke bijwerkingen voorkomen, met andere woorden: bij intrathecale toediening worden met relatief lage dosering, toch hoge concentraties bereikt in de liquor cerebros spinalis, terwijl de systemische concen-

traties zeer laag blijven. Dit verbetert de therapeutische index en vermindert de kans op systemische bijwerkingen. Op deze manier zou een veel grotere groep patiënten baat kunnen hebben bij een behandeling met Baclofen, zeker als er een methode gevonden zou kunnen worden waarbij niet steeds een eenmalige dosis hoeft te worden toegediend, maar waarbij via bijvoorbeeld een pompje, continue en gedurende langere tijd een lage dosering zou kunnen worden toegediend. In samenwerking met andere centra (Landelijke Werkgroep Kinderspasticiteit) is een project geschreven voor de behandeling met intrathecale Baclofen van kinderen (4-16jr) met een functioneel belemmerende onbehandelbare cerebrale spasticiteit op basis van een infantiele encephalopathie. Het project bestaat uit twee delen:

- Kwaliteitsstudie: Ontwikkeling, implementatie en evaluatie van een kwaliteitssysteem ;
- effectiviteitsstudie: evaluatie van therapie.

Landelijk zijn er nu enkele kinderen met behulp van deze methode met succes behandeld.

## Het Bewegingslaboratorium

Orthopedische en neurologische aandoeningen kunnen leiden tot bewegingsstoornissen en beperkingen in het dagelijks functioneren. De functie van een bewegingslaboratorium is de beperking van de patiënt te analyseren in termen van eraan ten grondslag liggende stoornissen om vervolgens conservatieve of operatieve behandelingsmogelijkheden vast te stellen. Voor de probleemanalyse is behalve de anamnese, klinisch onderzoek en beeldvormende technieken ook observatie van activiteiten een belangrijk instrument. Analyse van de bewegingen met video-technieken aangevuld met positie detectie op basis van elektromagnetische

sensoren dient daarbij als uitgangspunt. Synchroon hieraan kunnen spierfuncties gemeten worden met kinesiological electromyografie (EMG), alsmede voetreactievectoren door krachtsensoren aan te brengen in het loopvlak. Op deze wijze is de samenhang tussen spier en gewrichtsfuncties enerzijds en de verstoorde beweging of houding anderzijds te analyseren. De bewegingsanalyse dient onder gestandaardiseerde en strikt gecontroleerde stimuluscondities (visueel en proprioceptief) plaats te vinden omdat optimalisatie van de motoriek plaats vindt door middel van centrale adaptatieprocessen met sensorische feed back (proprioceptief, visueel en vestibulair) en vooral visuele anticipatie op obstakels. De standaardisatie en manipulatie van de sensorische condities gebeurt visueel middels virtual reality en proprioceptief door het aanbrengen van obstakels en aanpassen van de textuur van loopvlak en schoeisel. Hierdoor is een bewegingsanalyse en revalidatie mogelijk die zo optimaal aansluit bij de dagelijkse activiteiten en behoeften van de individuele patiënt. Het accent van de activiteiten binnen het bewegingslaboratorium komt te liggen op efficiency van beweging. De instelling van een bewegingslaboratorium is een aanzienlijke verbetering. De nu beschikbare apparatuur kan worden geclusterd en door de multidisciplinaire teambenadering ook de kennis. De ervaring elders én de literatuur leert dat bewegingsanalyse en integratie van onderzoekstechnieken met de daaraan gekoppelde expertise vanuit verschillende disciplines leidt tot een betere indicatiestelling voor juiste behandeling en tot een beter behandelingsresultaat. Er zijn verscheidene technieken beschikbaar voor bewegings- en loopanalyse, echter elk met specifieke beperkingen; juist integratie van deze technieken leidt tot een betrouwbaardere en realistischere bewegingsanalyse. Ook is vastgesteld dat bij patiënten met cerebraal palsy de behandeling beter in te stellen is door spierfunctiemeting met behulp van dynamisch EMG gemeten tijdens de beweging dan met behulp van het regu-

lier toegepaste statische EMG. Er wordt bewust afgeweken van het streven om alleen de elders gebruikelijke onderzoeksmethodieken te implementeren. De voorgestelde benadering (introdutie van een energiemonitor) is primair gebaseerd op de veronderstelling dat de meting van efficiency van beweging een betere leidraad kan zijn voor het ontwikkelen van betere behandelingen dan het primair meten van alle denkbare biomechanische parameters. Bijvoorbeeld: leidt de te evalueren behandeling van een spastisch kind tot een grotere actieradius met minder inspanning?

## Dierexperimenteel onderzoek

Spasticiteit is een ernstige invaliderende aandoening waarbij de prikkeloverdracht voor spierreflexen is verlaagd en waarbij de sterkte van de reflex kan zijn toegenomen. Recent onderzoek heeft laten zien dat naast de piramidebaan ook andere motore banen een rol spelen bij de pathofysiologie van spasticiteit. Een zwaartepunt ligt bij deze aandoening echter op het niveau van de gamma-motoneuronen. Het is aannemelijk dat spasticiteit zich na de geboorte ontwikkelt doordat een meer dan normaal aantal afferenten via de wortelganglia eindigen op de interneuronen en cellen in de voorhoorn. De laatste jaren is naar voren gekomen dat zowel wortelablatis als axotomie van motoneuronen leidt tot een toegenomen expressie van het enzym stikstofmonoxide synthase (NOS) in de motoneuronen. Tevens wordt in deze modellen een afsterven van deze motoneuronen waargenomen. Gezien de chemische reactiviteit van het stikstofmonoxide (NO) is het mogelijk dat de toegenomen NOS expressie en het afsterven van deze neuronen causaal verbonden is. De rol van NO in het ruggenmerg is nog vrijwel onbekend. Naast een rol bij pijnperceptie, is het aannemelijk dat NO een belangrijke rol speelt bij de signaaltransductie in

het reflectoire neuronale netwerk in samenhang met de neurotransmitter glutamaat. Het is voorspelbaar dat ook tijdens de maturatie NO een rol speelt als retrograde messenger bij het tot stand komen van dit netwerk. De effecten van NO worden gemedieerd via een verhoging van het cyclisch-GMP synthese. Cyclisch-GMP (cGMP) kan via verschillende mechanismen het cellulaire metabolisme beïnvloeden. Tot nu toe is echter vrijwel geen onderzoek gedaan naar de rol van NO-cGMP signaaltransductie in het ruggenmerg. Daarom wordt onderzoek verricht naar de rol van dit signaaltransductie systeem, waarbij de plasticiteit van dit systeem zal worden onderzocht na een ernstige peripartale asphyxie. Tevens zal in dit diermodel het effect van de RF-SDR worden onderzocht. De studie naar het NO-cGMP signaaltransductie systeem heeft een sterk experimenteel farmacologisch karakter, waarbij inzicht in nieuwe farmacotherapeutische toepassingen voor spasticiteit enerzijds en pijn syndromen anderzijds tot de reële mogelijkheden behoort. In nauwe samenwerking met de afdeling neonatologie wordt in dit dierexperimenteel onderzoek gezocht naar de invloed van cerebrale schade op het ruggenmerg in het asphyxie model.

Motivatie van dierexperimenteel onderzoek: in een diermodel is het mogelijk de peripartaal beschreven complicaties te induceren en is het mogelijk meer in detail de relatie structuur (pathologische anatomie) en functie (motoriek) te bestuderen. Voorts biedt het de mogelijkheid gevolgen van interventies (bijvoorbeeld RF-SDR/medicamenten) op outcome (motoriek) te onderzoeken.

## De toekomst

Er zal hard en consciëntieus moeten worden gewerkt. Niet alleen moeten alle bestaande projecten worden uitgevoerd en resultaten



gepubliceerd, ook nieuwe projecten moeten worden bedacht, uitgeschreven en er moet gezorgd worden voor budget. De relatie structuur en neuronale (dys)-functie van het CZS dient nader onderzocht te worden om tot een betere diagnostiek te kunnen komen en mogelijk hieraan gekoppeld behandelingsmogelijkheden te ontwerpen. De Hoogleraar Jolles, themaleider van het Instituut Hersenen en Gedrag, heeft door zijn onderzoek Event-related- en functionele MRI hiertoe een eerste aanzet gegeven. Te mogen participeren in een deel van dit onderzoek bij kinderen met een taal-spraak ontwikkelingsstoornis past in onze multidisciplinaire onderzoekslijn. Het is de opzet meerdere groepen van kinderen met een ontwikkelingsstoornis met behulp van deze techniek te onderzoeken.

Het is niet gepast te formuleren wat genetici, obstetrical en neonatologen moeten doen in relatie tot preventie van cerebrale schade. De huidige samenwerking, klinisch, poliklinisch en wetenschappelijk dient gecontinueerd te worden.

Extra zorg moet worden besteed aan de opleiding tot basisarts. In het huidige curriculum ontbreekt iedere vorm van onderwijs waar ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel wordt besproken zoals aan-gegeven. Men leert mijlpalen, niet de reorganisatie van het brein, noch wat hier aan ten grondslag ligt. Dit kan alleen met de volle medewerking van de faculteit. Hoewel het deelspecialisme kinderneurologie eerst recent een wat officiële status heeft gekregen, het is erkend door de moederspecialismen neurologie/kindergeneeskunde, zal men interessegebieden per centra moeten aangegeven, daar het onmogelijk zal zijn in alles expert te blijven. Enerzijds zijn de ontwikkelingen hiervoor te snel, anderzijds is het kind met een neurologische aandoening (vaak door de zeldzaamheid van voorkomen) gebaat bij expertise. Problematiek moet worden gecentreerd. De tijd van belangstelling hebben voor... is voorbij.

De zorgers voor de gezondheid zullen zich moeten realiseren dat het in leven houden van een persoon niet voldoende is. Kwaliteit van leven wordt mogelijk meer bepaald door de "gewone medische zorg (nazorg)". Dit tekort aan nazorg wordt een steeds groter probleem. Optimale poliklinische zorg is welhaast onmogelijk. Er is een reorganisatie nodig in de gezondheidszorg. Men zou erover kunnen denken om de organisatie structuur van onze gezondheidszorg te spiegelen aan de hiërarchie die binnen onze hersenen geëerbiedigd wordt. Dus moet er iemand zijn die doelen stelt; een niveau lager dient de strategie bepaald te worden hoe deze doelen bereikt kunnen worden en weer een niveau lager wordt de strategie uitgevoerd.

Bv. bij spasticiteit: ouders of patiënt bepalen het doel, stellen de vraag om dat of dat te bereiken. De arts bepaalt de juiste strategie en de arts en of paramedicus voert het uit. De overgang strategie - uitvoering behoeft een organisatie. Het CZS doet dat door reorganisatie, een gevolg van natuurlijke celdood (apoptosis = cellen, bv. interneuronen, die niet functioneren of geen functie meer hebben gaan verloren); verbindingen worden korter en doelmatiger. De reorganisatie binnen de gezondheidszorg kenmerkt zich door het tegenovergestelde: degene die niet functioneert of geen functie meer heeft blijft; het te doorlopen traject, strategie - uitvoering, wordt complexer en duurt langer. Er komen steeds meer interneuro(t)en. Het doel lijkt de organisatie en niet wat de patiënt of diens ouders als vraag hebben geformuleerd. Structuur en functie is niet hetzelfde

Vroeger was de gezondheidszorg een flexibel systeem, kende een ieder zijn vak en taak, was er motivatie en zorg en was er een duidelijk rollenpatroon. Met deze elementen is er ontwikkeling mogelijk: kunnen structuren communiceren, kan er een doel geformuleerd worden, kunnen er plannen gemaakt worden, die door gemotiveerde mensen kunnen worden uitgevoerd. Dit doet de

persoon zelf: aangeboren gedrag/motoriek. De omgeving moet dit stimuleren. In de psychologie stelt men wel: je kan ook iemand iets afleren waar hij goed in is. Deze attitude werkt niet. Er moet ruimte blijven voor georganiseerde chaos. Geleerden kunnen de meest chaotische figuren herleiden tot eenvoudige formules. Dit omkeren is niet “geleerd”, dat is *aangeleerd*, dat is imitatiegedrag. Weliswaar is dit het begin van het spel, maar de hogere graad van ontwikkeling wordt gekenmerkt door vrije associaties. Dit iemand ontnemen schaadt de gezondheidszorg.

## Dankwoord

Eigenlijk zou ik een ieder moeten toespreken met wie ik heb geluncht vandaag. Dat zijn de mensen waarvan ik denk dat die het leuk vinden dat we hier samen zijn en waarvan ik weet dat ik het zonder hen niet had gered in ...

### *Mijnheer de Rector Magnificus*

Leden van het bestuur van de Universiteit Maastricht, Mijnheer de decaan en leden van het faculteitsbestuur, faculteitsraad, de raad van bestuur van het academisch ziekenhuis Maastricht en het bestuur van de stichting Annadal, u wil ik danken voor mijn benoeming als bijzonder hoogleraar Kinder- en Jeugdneurologie.

Hooggeleerde Troost, beste Jaap, jij hebt een zeer bijzondere eigenschap. In principe heb jij respect voor een ieders kunnen, waardoor men de kans krijgt zich te ontwikkelen. Je interesse voor en kundigheid van de klinische neurologie is stimulerend en soms frustrerend. Als geen ander heb je je ingezet voor het algemeen belang van de vakgroep neurologie. De door jou ingestelde hiërarchie heeft onze vakgroep en vele anderen goed gedaan. Ik dank je voor de geboden mogelijkheden, je waakzaam kritisch oog voor behoud van kwaliteit, je constructieve kritiek in relatie tot wetenschappelijke (wan)prestaties en je ongeloofelijke creativiteit voor het bedenken van oplossingen. Ik dank je nog het meest voor de ondervonden vriendschap.

Hooggeleerde Casaer. U heeft mij het vak geleerd. Enerzijds door met mij vele kinderneurologische problemen te bespreken anderzijds door mij in Uw afwezigheid de verantwoordelijkheid te geven over Uw afdeling kinderneurologie, Uw huis en hond. Op Uw afdeling heb ik geleerd dat de zorg van de patiënt centraal staat en niet het zorgproces. Vroeg op en laat naar bed. Werken in België was in 1982 een groot plezier.

Hooggeleerde Blanco, Beste Carlos. Jij was het die voor mij in 1986 de deur naar de Kindergeneeskunde hebt geopend. Jij hebt mij opgenomen in jouw research lijn, de ruimte gegeven voor eigen ideeën, bijna dagelijks kritisch mijn deskundigheid getoetst en mij geleerd hoe ik het beste een duel moet aangaan: rechtop. Dank voor deze basis en trust.

Zeergeleerde Lodder, beste Jan. Twee mini's, twee hoven, 2x26 bedden, 3x24 uur dienst, dagelijks poli, EHBO, consulten, myelo's, redden van manuscripten uit de open haard en 2x2 Semper, op zaterdag, onze vrije middag. Dank voor al je steun en vriendschap.

Hooggeleerde Kingma, beste Herman. Het is een luxe iemand te hebben die al je wetenschappelijke, methodologische en statistische problemen oplost. Je kritische maar altijd constructieve houding is zeer stimulerend geweest. Jij blijft een vriend.

Weledelzeergeleerde Hasaart, beste Tom. Je bent een integer arts, een zeer deskundige specialist, een wetenschapper met aanzien en jij hebt stijl. Je vriendschap is onvoorwaardelijk. Ik ben blij dat ik je ken.

Weledelzeergeleerde Hendriksen, Beste Jos. Hoe langer we elkaar kennen, hoe harder we werken en hoe meer we samen ondernemen. Je aanstelling bij onze vakgroep is van grote waarde. Je kennis over de ontwikkeling van cognitie is van onschatbare waarde voor het in zijn ontwikkeling bedreigde kind. Ik dank je voor je inzet en vriendschap.

Zeergeleerde Feron, Beste Frans. Het is jouw verdienste dat ons ADHD-onderzoek kan plaatsvinden. Het transmurale ADHD spreekuur is een perfect initiatief. Ik zie je niet als leverancier van kinderen, zoals jij zo vaak zegt, maar als een zeer gewaardeerd medewerker en goede vriend.

Weledelgeleerde Vrouwe Weber, Beste Biene. Ik dank jou voor de heel bijzondere wijze waarop wij samen in de kliniek vorm hebben kunnen geven aan de kinderneurologie.

Weledelzeergeleerde Vrouwe van Kranen-Mastenbroek, Lieve Vivi. Zonder jou geen continuïteit. Zowel niet spontaan als niet neurofysiologisch. Onze vriendschap is onverwoestbaar gebleken.

Zeergeleerde de Vente, Beste Jan. Jij bent een man met een groot hart en veel geduld. Daarbij ook nog zeer geleerd en getalenteerd. Zonder jou, voor mij geen laboratorium carrière, geen manuscript, geen foto op de voorpagina en geen AGIKO. Hoe jij je kennis deelt met anderen, verdient al mijn respect. Dank dat ik daarin mag delen.

Hooggeleerde Jolles, Beste Jellemer. Na een broeiende periode werken we samen. De tijd heeft ons geleerd dat samenwerken veel leuker en constructiever is. Ik ben blij dat we het hebben volgehouden en dank je voor de steun die ik de laatste jaren heb mogen ondervinden.

Beste Danillo, Mariëlle, Anton, Wilma, Hellen, Judith, Fons, Ariane, Petra, Robert, Stefan, Ber en Jos. Jullie wetenschappelijk werk is van groot belang voor het in zijn ontwikkeling bedreigde kind. Bedankt voor jullie inzet en voor al hetgeen dat jullie mij hebben geleerd. Jullie specifieke kennis en output is van een zodanig hoog niveau, dat ik het gevoel heb progressief in mijn tekorten te groeien. Gelukkig zijn de referenten zeer geleerd.

Lieve Thera, Desirée, Wilma, Tiny, Dionne en Nicole. Jullie lossen dagelijks al mijn problemen op met een onverwoestbare energie en onuitputtelijk geduld. Of het jullie lukt mij nog (her) op te voeden, dat weet ik niet. Ik heb meer dan bewondering voor jullie.

Lieve Marlies, Gaby, Carmen, Marianne, Jolanda en Peggy. Op jullie poli mogen werken is gewoon heerlijk. Alles perfect in orde, altijd goede sfeer, altijd optimale klantvriendelijke service en

soms een kopje koffie. Patiëntenzorg staat bij jullie centraal en altijd wordt voor "spoed" een oplossing gevonden. Ik dank jullie.

Hooggeleerde Greep, Beste Professor. Ik heb genoten van de periode toen U interim voorzitter was van de vakgroep neurologie. Kritisch bestudeerde U de kinderneurologische literatuur, U liep visite en toonde oprecht belangstelling en U was begaan met de neurologische patiënt. U beoordeelde zelf(s) aanvullend neurologisch onderzoek. Hooggeplaatst in de organisatie bleef U arts. Ik vind het een eer U gekend te hebben. U was het die mij in 1991 Professor van de Vles noemde. U was U tijd blijkbaar (in vele opzichten) ver vooruit.

Geachte Mijnheer Carpay, Mijnheer Brans Brabant. Zonder U, geen Kinderneurologie AZM. U heeft mij veel gegeven in een periode van bezuinigingen: bedden, collega, fellow, AGIKO, AIO's. Ik heb richting U verplichtingen. Ik zal mijn uiterste best doen, om (bijna) alles waar te maken. Ik dank U zeer.

Neonatologen, kinderartsen, neurologen, neurochirurgen, neuroradiologen en orthopeden, directeuren en themaleiders van de diverse instituten dank voor de geboden samenwerking en het gestelde vertrouwen.

Lieve Pleegouders. U bent voor mij het levende bewijs dat omgeving invloed kan hebben op een ontwikkelend individu. Uw liefde, zorgzaamheid en wijze (Paul Weiss) lessen zijn niet te verwoorden. Ik, Rinske en Uw kleinkinderen Joris en David houden van U.

Lieve Rinske, Joris en David. Jullie zijn het mooiste en dierbaarste wat ik heb. Het mooiste van een werkdag is naar huis gaan.

*Ik heb gezegd.*

## Literatuur

### Algemeen

MA Arbb. Schemas for the temporal organization of behaviour. *Human Neurobiol* 1985; 4: 63-72.

AS Batuev. Neuronal mechanisms of goal-directed behaviour in monkeys. *Intern. J. Neuroscience* 1989; 44: 59-66.

DVM Bishop. How does the brain learn language? Insights from the study of children with and without language impairment. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000; 42: 133-142.

EM Blass. *Developmental Psychobiology and developmental neurobiology. Handbook of behavioral neurobiology* nr. 8, Plenum Press, New York and London 1986.

BA Conway, DM Halliday, SF Farmer, U Shahani, P Maas, AI Weir, JR Rosenberg. Synchronization between motor cortex and spinal motoneural pool during the performance of a maintained motor task in man. *Journal of Physiology* 1995; 489.3: 917-924.

JR Gage. *Gait analysis in Cerebral Palsy. Clinics in Developmental Medicine* no. 121, MacKeith Press, London, 1991.

M Kawato, D Wolpert. Internal models for motor control. *Novartis Foundation Symposium* 218. 1998 *Sensory guidance of movement*. Wiley, Chichester, 291-307.

AJA de Louw, JSH Vles, G Freling, MJHM Herpers, JW Arends, M van Kleef. The morphological effects of a radiofrequency lesion adjacent to the dorsal root ganglion (RF-DRG)- An experimental study in the goat. submitted.

R Meeusen, K de Meirleir. *Exercise and Brain Neurotransmission*. *Sports Med*. 1995; 20 (3): 160-188.

G Miller, GD Clark. *The cerebral palsies. Causes, consequences and management*, Butterworth-Heinemann, Woburn 1998.

NJ O'Doherty. *Neurological foundations of motor behaviour in infancy*. *Physiotherapy* 1971; 57: 144-148.



N. Rotundo, EG Johnson. Verbal control of motor behaviour in mentally retarded children: a re-examination of Luria's theory. *J. Ment. Defic. Res.* 1981; 25: 281-290.

H. Sigmundsson, HTA Whiting, RP Ingvaldsen. Proximal versus distal control in proprioceptively guided movements of motor-impaired children. *Behavioural Brain Research* 1999; 106: 47-54.

KM Stephan, RSJ Frackowiak. Motor Imagery-Anatomical Representation and Electrophysiological Characteristics. *Neurochemical Research* 1996; 21(9): 1105-1116.

J de Vente, HWM Steinbusch. Nitric oxide cGMP signaling in the rat brain. In: *Handbook of Chemical Neuroanatomy*, Elsevier, volume 17, pagina 355-415, Amsterdam 2000.

## Neonatologie

### *Neurofysiologie*

JE Bunt, AW Gavilanes, JP Reulen, CE Blanco, JSH Vles. The influence of acute hypoxemia and hypovolemic hypotension of neuronal brain activity measured by the cerebral function monitor in newborn piglets. *Neuropediatrics* 1996 Oct; 27(5): 260-4

AWD Gavilanes, JSH Vles, R Van Sprundell, K Von Siebenthal, F Nieman, JPH Reulen, CE Blanco. Electro cortical brain activity, cerebral haemodynamics and oxygenation during progressive hypotension. *Accepted Clinical Neurophysiology* 2000.

AWD Gavilanes, JSH Vles, K Von Siebenthal, R Van Sprundell, JPH Reulen, CE Blanco. Neonatal electro cortical brain activity and cerebral tissue oxygenation during non acidotic, normocarbic and normotensive graded hypoxemia. *accepted Clinical Neurophysiology* 2000.

JPH Reulen, AWD Gavilanes, D van Mierlo, C Blanco, F Spaans, JSH Vles. The Maastricht Cerebral Monitor (MCM) for the neonatal intensive care unit. *Journal of Medical Engineering & Technology* 1999; 29-37.

JSH Vles, P Casaer, H Kingma, C Swennen and H Daniels. A longitudinal study of brainstem auditory evoked potentials of preterm infants. *Dev Med Child Neur* 1987; 29: 577-585.

### *Gedragsstudie*

VHJM van Kranen-Mastenbroek. Spontaneous behaviour in full-term small for gestational age and appropriate for gestational age newborn infants. Thesis 1993.

JSH Vles. Spontaneous behaviour in pre-term infants. Thesis 1988.

JSH Vles, CPM Grubben and HJ Hoogland. Handedness not related to fetal position. *Neuropsychologica* 1989;27(7):1017-1018.

JSH Vles, SWAM van Zutphen, THM Hasaart, W Dassen, J Lodder. Supine and prone head position preference in term infants. *Brain & Development* 1991;13: 87-90.

RJ van Oostenbrugge & JSH Vles. Posture in low-risk pre-term infants of 30 weeks postmenstrual age. *Brain & Development* 1995;17:253-5

JSH Vles, RJ van Oostenbrugge, THM Hasaart, H Caberg, H Kingma, PJM Casaer, CE Blanco. State profile in Low-Risk Pre-Term Infants: A Longitudinal Study of 7 Infants from 32-36 Weeks of Postmenstrual Age. *Brain & Development* 1992;14:12-7.

### *Asphyxie*

HH de Haan, JLH van Reempts, JSH Vles, JJ de Haan, THM Hasaart. Effects of asphyxia on the fetal lam brain. *Am. J. Obstetrics & Gynecology* 1993;169: 1493-501.

HH de Haan, JLH van Reempts, M Borgers, J de Haan, JSH Vles, THM Hasaart. Possible Neuroprotective Properties of Flunarizine Infused after Asphyxia in Fetal Lambs Are Not explained by Effects on Cerebral Blood Flow or Systemic Blood Pressure. *Pediatric Research* 1993;34:379-384.

A Gavilanes, F Loidl, P Rosias, J Vles, H Steinbusch, C Blanco. Effects of fetal asphyxia in glial fibrillary acidic protein and nitric oxide synthase in the rat. *Neuroscience* 1997; 23 (1): 849.

C Fabián Loidl, Jan de Vente, Marjanne Markerink-van Ittersum, Erik HJ van Dijk, Johan SH Vles, Harry WM Steinbusch, Carlos E Blanco. Hypothermia during or after severe perinatal asphyxia prevents increase in cyclic GMP-related nitric oxide levels in the newborn rat striatum. *Brain Research* 1998; 27(791): 303-307.

CF Loidl, AWD Gavilanes, EHJ van Dijk, W Vreuls, A Blokland, JSH Vles, HWM Steinbusch, CE Blanco. Effects of hypothermia and gender on survival and behaviour after perinatal asphyxia in rats. *Psychology and Behavior* 2000; 68: 263-269.

JSH Vles, AJA de Louw, H Steinbusch, M Markerink-van Ittersum, HWM Steinbusch, CE Blanco, H Axer, J Troost, J de Vente. Localization and age-related changes of nitric oxide- and ANP-mediated cyclic-GMP synthesis in rat cervical spinal cord: an immunocytochemical study. *Brain Research* 2000; 857: 219-234.

### *SAM-project*

JSH Vles, LME Smit. De neurologie van aandachtsstoornissen en hyperactief gedrag bij kinderen (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: ADHD). In: *Behandelingsstrategieën bij kinderen en jeugdigen met ADHD*. 1998, hoofdstuk 3, blz 24-32. Bohn Stafleu van Loghum.

JGM Hendriksen, FJM Feron, C Nijokiktjen, JSH Vles. Het effect van methylfenidaat en clonidine bij kinderen met een aandachtstekort stoornis en hyperactiviteit: een vergelijking naar neuropsychologische effecten en gedragseffecten bij 37 kinderen. *Tijdschrift voor kindergeneeskunde* 2000; 68 (3): 94-99.

AC Kalff, M Kroes, JSH Vles, JGM Hendriksen, FJM Feron, J Steyaert, DMCB van Zeben, J Jolles, J van Os. Neighbourhood-level and individual-level SES effects on child problem behaviour: a multilevel analysis. *J. Epidemiol Community Health*, in press, 2000.

M Kroes, Y Vissers, FAM Sleypen, F Feron, AGH Kessels, E Bakker, AC Kalff, JGM Hendriksen, DMCB van Zeben, J Jolles, J Troost, JSH Vles. Reliability and validity of a qualitative motor test, submitted, 2000.

M Kroes, AC Kalff, J Steyaert, AGH Kessels, FJM Feron, AJWGM van Someren, PPM Hurks, JGM Hendriksen, TMCB van Zeben, N Rozendaal, IFMA Crolla, J Jolles, J Troost, JSH Vles. Child Psychiatric Diagnoses generalized to an entire population children at school entry in the Netherlands, submitted 2000.

M Kroes, JGM Hendriksen, J Steyaert, AC Kalff, FJM Feron, TMCB van Zeben, J Jolles, J Troost, JSH Vles. Vragenlijst Voorlopers ADHD: Ontwikkeling en enkele psychometrische kenmerken (Development of a Questionnaire

predicting pre-school children at risk for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder), submitted, 2000

AC Kalff, M Kroes, JSH Vles, H Bosma, FJM Feron, JGM Hendriksen, J Steyaert, TMCB van Zeben, IFAM Crolla, J Jolles. Factors affecting the relation between parental education as well as occupation and problem behaviour in Dutch 5- to 6 year-old children, submitted, 2000.

AC Kalff, JGM Hendriksen, M Kroes, JSH Vles, J Steyaert, FJM Feron, TMCB van Zeben, J Jolles. Neuropsychological predictors of Attention Deficit/Hyperactivity Disorder: Results from a prospective population study in 5- and 6-year old children, submitted, 2000.